线粒体移植治疗肌少症的研究进展

李伟[1]，尹洪涛[2]，孙永晨[1]，徐卫娟[1]，孙金玲[1]，金晓东[1]

1. 山东省淄博市，淄博市中心医院老年医学科

2. 山东省淄博市，淄博市中心医院神经内科

*通信作者：金晓东，副主任医师；E-mail：250388056@qq.com

摘要：肌少症是衰老引起的骨骼肌质量和力量下降的一种综合性疾病，是老年人面临的主要健康挑战。越来越多的证据表明，线粒体功能障碍在肌少症的发病机制中起着关键作用。生活方式的干预，如运动、营养以及药物对肌少症的治疗有限，亟待提出维持和改善骨骼肌健康的解决方案。线粒体移植(mitochondria transplantation, MTP)是一种新兴的治疗手段，用于治疗因线粒体功能障碍引起的组织损伤。鉴于线粒体在骨骼肌功能和代谢中的作用，线粒体移植可能是一种治疗肌少症的新策略。在这篇综述中，我们总结了导致肌少症的线粒体相关的分子机制，讨论了线粒体移植作为一种可能的治疗选择。

【Abstract】: Sarcopenia is a comprehensive disease of aging induced decline in skeletal muscle mass and strength and represents a major health challenge for the elderly. Accumulating evidence suggests that mitochondrial dysfunction plays a key role in the pathogenesis of sarcopenia. Lifestyle interventions, such as exercise, nutrition, and medications for sarcopenia are limited, and solutions to maintain and improve skeletal muscle health are urgently proposed. Mitochondrial transplantation (MTP) is an emerging therapeutic tool for the treatment of tissue damage due to mitochondrial dysfunction. Given the role of mitochondria in skeletal muscle function and metabolism, mitochondrial transplantation may be a novel strategy for the treatment of sarcopenia. In this review, we summarize the mitochondrial related molecular mechanisms leading to sarcopenia, discussing mitochondrial transplantation as a possible therapeutic option.

关键词：肌少症；线粒体功能障碍；线粒体质量控制；线粒体移植；局限性

【Key words】: Sarcopenia; Mitochondrial dysfunction; Mitochondrial quality control; Mitochondrial transplantation; Limitations

前 言

肌少症是指与增龄相关的骨骼肌质量减少、肌肉力量下降和（或）肌肉功能降低的一种疾病。它影响了老年人的生活质量，增加了跌倒和骨折的风险。肌少症的患病率约为 19.8%，严重肌少症的患病率为 7.9%，这将导致医疗费用显著增加[1]，也同时说明肌少症将是老龄化社会的一个主要问题。引起肌少症的分子机制涉及多种复杂的生物过程，包括调节蛋白质合成和降解的信号通路改变，卫星细胞功能的降低，炎症反应的失调和线粒体功能障碍[2]。研究发现线粒体功能障碍是年龄相关性肌少症进展的关键因素。

线粒体功能障碍会引起三磷酸腺苷合成减少、生物能量受损和线粒体 DNA（mtDNA）的突变，这些均与骨骼肌质量丢失和功能下降有关。此外，功能失调的线粒体通过细胞器本身启动活性氧（ROS）的释放，导致线粒体质量控

制（mitochondrial quality control ，MQC）受损，蛋白质合成减少，细胞凋亡[3]。其中线粒体质量控制涉及生物发生，融合，裂变和自噬，并且多种细胞因子和分子信号参与其中，共同保持线粒体完整性。如果线粒体质量控制失败，可能导致线粒体功能障碍和肌肉功能退化 。

鉴于线粒体功能障碍在肌少症发展中的重要作用，线粒体移植可能通过改善线粒体生物能量学和调节线粒体相关信号通路作为治疗肌少症的可能策略[4]。通过线粒体移植治疗各种疾病已经受到大家关注，但其在预防骨骼肌萎缩方面，评估治疗效果的研究仍然有限[4，5]。因此，有必要进一步探索线粒体移植治疗肌少症的潜力。在这篇综述中，我们强调了线粒体在骨骼肌中的关键作用，回顾了 MQC 导致肌少症的机制，总结了当前线粒体移植的临床前和临床研究，提出了线粒体移植可能是治疗肌少症的策略之一。

1.肌少症与线粒体功能障碍

虽然肌少症的确切机制尚未完全了解，但线粒体功能障碍已被认为是骨骼肌衰老的重要机制[2,6]。越来越多的证据表明，老年啮齿动物和人体骨骼肌中均存在受损和功能失调的线粒体[6]。通过 ^{31}P 磁共振波谱法测量，发现老年人体内氧化磷酸化活性较成年对照者相比降低[7]。受损的氧化还原状态也与 mtDNA 突变的增加和受损线粒体的积累有关[8]。Coen 等人[9]研究发现 ATP 合成/耗氧量比值与步速相关，而步速减慢正是亚洲肌少症工作组提出用于筛查肌少症的指标。另有研究发现了线粒体凋亡信号与老年人行走速度慢和肌肉体积减少相关[10]。这些发现表明骨骼肌线粒体的年龄相关性破坏可能与肌少症的进展有关。然而 Inci 等人在研究细胞衰老生物模型中，发现裸鼹鼠寿命长达 32 年，骨骼肌线粒体的功能和结构维持到生命的晚期[11]，并没有出现与年龄相关的疾病。线粒体和肌少症之间相互作用的分子基础是复杂的。因此，了解线粒体激活的多种信号通路对于干预肌少症至关重要。

2.线粒体质量控制

线粒体质量控制（MQC）涉及线粒体生物合成，线粒体动力学（融合-裂变）和线粒体自噬，并且多种细胞因子和分子信号参与其中，共同维持线粒体的完整性。MQC 对于调节线粒体的形态，质量和功能至关重要。

2.1 线粒体生物合成

线粒体生物合成即线粒体的增殖和系统合成的过程。这一过程受到过氧化物酶体增殖剂活化受体γ辅助激活因子 1α（peroxisome pro - liferator activated receptor γ coactivator-1α，PPGC-1α）的严格调控。PGC-1α能激活多种线粒体生物合成路径中的转录因子，并促进其表达[12]。最近基于啮齿动物模型的研究揭示了以 PGC-1α为中心的生物合成相关基因表达与骨骼肌衰老之间的联系。在肌少症的发生和发展中，研究者发现快速老化模型小鼠 SAMP8 的骨骼肌中 PGC-1α，核呼吸因子（NRF1）和线粒体转录调节因子（TFAM）的表达水平降低[13]。Yang 等人[14]在老年啮齿动物中发现 PGC-1α表达的下降，同时还伴随着骨骼肌线粒体质量的减少。然而，与对照相比 PGC-1α的过表达可以通过增加线粒体蛋白质含量和抗氧化酶活性以及改变基因表达，使得老年小鼠骨骼肌横截面积和质量增加[14，15]。基于这些发现，PGC-1α介导的线粒体生物合成可能是治疗肌少症新希望的靶点。

2.2 线粒体动力学（融合-裂变）

线粒体动力学的调控依赖融合与裂变间的动态平衡。融合-裂变促使作为动态细胞器的线粒体在细胞中形成网状结构，使得线粒体能够快速响应骨骼肌的不同生理需求。它在线粒体功能和质量控制中起关键作用，并受到高度复杂的蛋白因子的严格调控。

线粒体融合过程主要受鸟苷三磷酸酶（GTPases）调控，包括线粒体外膜上的线粒体融合蛋白 1（mitofusin 1,Mfn1）和 Mfn 2 以及线粒体内膜上的视神经萎缩蛋白 1（optic atrophy 1,OPA1）。这些融合机制启动了从受损线粒体到健康线粒体的组分分布，防止受损线粒体的积累[16]。在动物模型中，缺乏 Mfn1 和 Mfn2 的小鼠运动能力下降，这与线粒体生物能量受损有关[17]；另有小鼠中 OPA1 的缺失导致生长迟缓，肌纤维体积减小和炎症增加，导致骨骼肌萎缩[18]。因此，线粒体融合失败会导致骨骼肌萎缩，身体机能下降和致死性增加。

另一方面，线粒体裂变主要受动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1, Drp1）和线粒体分裂蛋白 1(Mitochondrialfissionprotein1,Fis1)控制。在最近的一项研究中，Dulac 等人[19]证明在小鼠骨骼肌中 Drp1 的低表达会导致线粒体功能障碍、自噬受损和失神经支配，诱导骨骼肌严重萎缩。另一方面，肌肉特异性 Drp1 的过度表达，导致转基因小鼠 mtDNA 水平的降低，蛋白质合成减弱[20]。总之，这些数据表明线粒体裂变必须保持在生理范围内，并且稳定的 Drp1 水平对于维持线粒体功能是必需的。除此之外，另有研究表明 Fis1 的丧失导致线粒体功能和肌肉蛋白质平衡受损，使得 Fis1 突变的果蝇飞行能力和寿命均降低[21]。

2.3 线粒体自噬

老化肌肉线粒体功能障碍的另一个主要原因是线粒体自噬机制受损。线粒体自噬主要选择性地去除功能失调和受损的线粒体以维持线粒体稳态。最近，PINK1/Parkin 途径被认为是调节泛素依赖性线粒体自噬的最重要的信号通路之一[22]。简单地说，线粒体膜电位受损后， PTEN 诱导激酶 1（PINK1）识别损伤的线粒体并聚集在线粒体外膜上，然后激活 E3 泛素连接酶 Parkin 蛋白，促进线粒体泛素化以启动线粒体自噬。

受损线粒体的积累导致骨骼肌细胞功能障碍。在快速老化小鼠 SAMP8 的模型，发现肌少症小鼠的线粒体自噬受损[13]。在动物研究中，缺乏 Parkin 基因的小鼠表现出肌肉收缩功能下降和骨骼肌线粒体受损[23]。另一方面，啮齿动物研究表明，Parkin 的过表达减轻了与衰老相关的肌肉质量和力量损失，并改善了线粒体生物发生和酶活性[24]。这些发现表明衰老过程中线粒体自噬减少与骨骼肌功能之间存在密切关系。有研究发现线粒体衍生囊泡（MDVs）也被认为是一种消除受损线粒体或线粒体自噬的新方法[25]。值得注意的是，近年有研究指出 MDV 衍生的泛醌氧化还原酶亚基 S3（NDUFS3），可能是肌少症的新预测因子[26]。

3、线粒体移植

运动，营养和药物是预防和治疗肌少症最有效的策略。然而，部分老年人由于骨关节病、心脏病、卒中等慢性疾病，无法从运动中获益；优质蛋白质的摄入尚不清楚其剂量、服用频率及持续时间是否会影响肌肉质量或功能[27]；研究证实选择性雄激素受体调节剂（SARM）可增强骨骼肌功能并增加瘦体重，但药物可能的副作用，迄今为止尚未获得 FDA 批准[28]。线粒体移植作为治疗与线粒体或 mtDNA 功能障碍相关疾病的潜在治疗方法已引起许多科学家的关注。移植的线粒体可以进入细胞并诱导线粒体基因的转移，改变生物能量学并重新编程代谢[29]。

3.1 线粒体移植的临床前研究

许多研究已经证实了线粒体移植治疗各种疾病的潜力，这些研究多集中在神经，心脏，肾脏和肝脏疾病的缺血模型中。Zhang 等人采用大脑中动脉闭塞的大鼠模型进行研究，将从胸大肌分离的自体线粒体移植到脑缺血性损伤模型的侧脑室，观察到脑脊液中可存活的线粒体数量增加，降低细胞氧化应激和凋亡，并参与缺血再灌注损伤后的神经保护作用[30]。Guariento 等人研究了线粒体移植在心脏缺血再灌注模型中心肌保护的有效性。他们发现线粒体移植显着增加冠状动脉血流量和射血分数，同时减少梗塞面积[31]。在肾脏缺血模型中，Jabbari 等人通过将从骨骼肌组织分离的线粒体注射到肾动脉中来证明线粒体移植的有效性。他们发现线粒体移植可以预防肾小管细胞死亡，改善肾功能，增强肾小管的再生潜能，减少细胞凋亡[32]。Lin 等报道线粒体移植可改善缺血再灌注损伤的肝脏。他们通过脾脏注射将兔左心室分离的线粒体给予肝脏，使的 ROS 水平和凋亡细胞减少[33]。Lee 等人将分离的线粒体注射到骨关节炎大鼠的膝关节中，发现促炎细胞因子水平下降，线粒体功能改善。同时还能使软骨破坏和骨质流失得到改善，缓解疼痛[34]。此外，最近的动物研究发现线粒体移植可以改善老年大鼠的焦虑和抑郁行为[35]，还可以产生抗衰老的作用[36]。对神经变性疾病如帕金森病[37]，癫痫后的海马损伤[38]也有修复作用。

3.2 肌少症与线粒体移植

鉴于线粒体功能障碍在肌少症发病机制中的关键作用，使线粒体成为预防或治疗这种与年龄相关的疾病的潜在靶点。目前线粒体移植已成功用于治疗肌肉萎缩，肌病和缺血性肌肉损伤等疾病，为后续在肌少症治疗研究中打下基础。

在地塞米松诱导的骨骼肌萎缩模型中，Kim 等人发现线粒体移植增加了肌肉质量并提高了肌肉再生标志物结蛋白的表达[4]。重要的是发现，线粒体移植通过 Akt-FoxO（蛋白激酶 B-叉头框蛋白 O）信号传导途径显著降低肌肉特异性泛素 E3 连接酶 MAFbx（肌肉萎缩凋亡蛋白）和 MuRF-1（肌肉特异性环指蛋白 1）的表达。基于这项结果表明线粒体移植在萎缩性肌肉疾病中具有治疗应用的潜力[4]。Orfany 等人在肢体缺血后 2 小时通过直接注射将不同比例的线粒体移植到肢体肌肉中[39]，结果显示比目鱼肌，腓肠肌和股内侧肌的细胞凋亡和梗塞面积得以减少。同样，Alway 及其同事发现，将线粒体通过全身给药的方式，可以促进肌肉再生并改善氯化钡诱导的肌肉损伤小鼠的肌肉功能[5]。同时发现线粒体移植对不同类型骨骼肌纤维再生程度不同，其中 II 型肌纤维的再生最为明显[5]。虽然这些研究表明线粒体移植可能对肌少症有治疗效果，是治疗年龄相关疾病有希望的靶点，但需要进一步研究以充分阐明其作用和相关机制。

3.3 线粒体移植的局限

尽管线粒体移植是治疗肌少症的一种可能的治疗方法，在动物实验中也展现出巨大的前景，然而在推广应用前仍然有许多亟待解决的问题。

1、移植的线粒体来源是临床应用中的关键因素。以往的线粒体移植研究大多使用自体组织分离的线粒体，这样能很好的避免线粒体移植后的免疫反应，但却限制了线粒体的来源，特别是对那些先天性功能障碍或老年多病共

存的患者。研究发现，骨髓间充质干细胞作为线粒体的来源进行移植，在线粒体转移应用中很有前景，可能为治疗肌少症提供一种新的途径[40]。

2、线粒体分离可以使用差速离心和密度梯度离心等技术获得。McCully 团队提出使用差率离心来替代差速离心，可以更快速地分离高度纯化、活化和完整的线粒体[41]。线粒体分离时间窗口狭窄也限制了线粒体移植的应用，如果通过改善储存条件，使得线粒体功能稳定，无需每次临时制作，线粒体移植的临床应用将大大拓宽。

3、分离的线粒体需要合理的储存。冷冻和冷藏均会造成线粒体内膜和外膜的损坏，使得 ATP 合成能力受损，能量产生减少，细胞不可避免的凋亡。那么建立一种允许线粒体长期储存的方法是一项至关重要的挑战。

4、线粒体细胞间的转移有几种途径，包括隧道纳米管（TNT），细胞外囊泡（EV）和间隙连接通道。每一个途径都有不同的信号传导，目前尚不清楚细胞是否可以同时多种途径转移线粒体。Zhu 等人研究发现光生物调节(photobiomodulation,PBM）可以通过间隙连接蛋白 36（connex 36）促进线粒体转移过程，增强线粒体移植的治疗效果[42]。随着对线粒体传递机制理解的增加和更多的临床前研究的进行，基础研究和临床应用之间的差距将在未来变得越来越窄。

5、线粒体移植的时间及频次问题。目前的研究都指出，单次施用线粒体具有不持久的治疗效果;因此，需要长时间重复给药。此外，给药时间点、给药周期和给药次数需要进一步的实验研究和严格的临床调查。

6、线粒体移植是否可以与其他药物联合使用也值得考虑。Maeda 等人研究发现转录葡聚糖复合物的反式激活剂可显著增强细胞对外源性线粒体的摄取，并改善线粒体对新生大鼠心肌细胞氧化应激的保护作用[43]。

除此之外，线粒体的移植方法、触发线粒体转移的信号、移植后的免疫排斥反应和伦理问题等均是未来线粒体移植治疗肌少症的挑战及亟待解决的问题。

小 结

随着社会老龄化，肌少症已成为影响老年人健康的主要疾病之一。线粒体功能障碍被认为是肌少症发病机制的关键因素，其中线粒体质量控制对延缓衰老相关的肌肉减少十分重要。线粒体移植，具有通过恢复 ATP，减少炎症和氧化应激，抑制蛋白质降解和细胞凋亡来维持肌肉健康，可能为治疗肌少症提供一种新的途径。当前线粒体移植对预防骨骼肌萎缩的治疗效果，临床研究仍然有限。因此，需要进一步的研究来探索线粒体移植在动物模型和人体临床试验中治疗肌少症的潜力。同时在线粒体移植中仍有一些悬而未决的问题需要回答。一旦这些问题得到解决，线粒体移植治疗肌少症的新方法有望得到广泛应用。

参考文献：

[1] Ye C, Zheng X, Aihemaitijiang S, et al. Sarcopenia and catastrophic health expenditure by socio-economic groups in China: an analysis of household-based panel data[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022,13:1938-1947.

[2] Wiedmer P, Jung T, Castro JP, etal.Sarcopenia - molecular mechanisms and open questions. Ageing Res Rev,2021,

65:101200.

[3] Bellanti F, Lo Buglio A, Vendemiale G . Mitochondrial impairment in sarcopenia. Biology (Basel) ,2021,10.

[4] Kim MJ, Lee JM, Min K, etal.Xenogeneic transplantation of mitochondria induces muscle regeneration in an in vivo rat model of dexamethasone-induced atrophy. J Muscle Res Cell Motil,2023.

[5] Alway SE, Paez HG, Pitzer CR, etal.Mitochondria transplant therapy improves regeneration and restoration of injured skeletal muscle. J Cachexia Sarcopenia Muscle,2023.

[6] Coen PM, Musci RV, Hinkley JM, etal.Mitochondria as a target for mitigating sarcopenia. Front Physiol,2018, 9:1883.

[7] Tian Q, Mitchell BA, Zampino M, etal.Muscle mitochondrial energetics predicts mobility decline in well-functioning older adults: the Baltimore longitudinal study of aging. Aging Cell,2022, 21:e13552.

[8] Ferri E, Marzetti E, Calvani R, etal. Role of age-related mitochondrial dysfunction in sarcopenia. Int J Mol Sci,2020, 21.

[9] Coen PM， Jubrias SA， Distefano G， et al． Skeletal muscle mitochondrial energetics are associated with maximal aerobic capacity and walking speed in older adults[J]．J Gerontol A Biol Sci Med Sci， 2013; 68(4) : 447-55.

[10] Marzetti E， Lees HA， Manini TM， et al． Skeletal muscle apoptotic signaling predicts thigh muscle volume and gait speed in communitydwelling older persons: an exploratory study[J]．PLoS ONE， 2012; 7(2) : e32829.

[11] Inci N, Kamali D, Akyildiz EO, etal.Translation of cellular senescence to novel therapeutics: insights from alternative tools and models. Front Aging,2022,3:828058.

[12] Ji L L, Kang C. Role of PGC-1alpha in sarcopenia: etiology and potential intervention: a mini-review [J]. Gerontology,2015, 61(2): 139-148.

[13] Liu HW, Chang YC, Chan YC,etal. Dysregulations of mitochondrial quality control and autophagic flux at an early age lead to progression of sarcopenia in Samp8 mice. Biogerontology ,2020,21(3):367–80. DOI: 10.1007/s10522-020-09867-x

[14] Yang S, Loro E, Wada S, etal.Functional effects of muscle PGC-1alpha in aged animals. Skelet Muscle,2020, 10:14.

[15] Garcia S, Nissanka N, Mareco EA, etal. Overexpression of PGC-1alpha in aging muscle enhances a subset of young-like molecular patterns. Aging Cell,2018, 17.

[16] Romanello V, Sandri M .The connection between the dynamic remodeling of the mitochondrial network and the regulation of muscle mass. Cell Mol Life Sci,2021, 78:1305–1328.

[17] Bell MB, Bush Z, McGinnis GR, etal.Adult skeletal muscle deletion of Mitofusin 1 and 2 impedes exercise performance and training capacity. J Appl Physiol,2019, 126:341–353.

[18] Rodriguez-Nuevo A, Diaz-Ramos A, Noguera E, et al .Mitochondrial DNA and TLR9 drive muscle inflammation upon Opa1 deficiency. Embo J ,2018,37.

[19] Dulac M, Leduc-Gaudet JP, Reynaud O, etal.Drp1 knockdown induces severe muscle atrophy and remodelling, mitochondrial dysfunction, autophagy impairment and denervation. J Physiol ,2020,598:3691–3710.

[20] Touvier T, De Palma C, Rigamonti E, et al. Muscle-specific Drp1 overexpression impairs skeletal muscle growth via translational attenuation. Cell Death Dis6,2015,e1663.

[21] Lee TT, Chen PL, Su MP, et al. Loss of Fis1 impairs proteostasis during skeletal muscle aging in drosophila. Aging Cell ,2021,20(6):e13379.

[22] Chen G, Kroemer G, Kepp O. Mitophagy: An emerging role in aging and ageassociated diseases. Front Cell Dev Biol ,2020,8:200.

[23] Gouspillou G, Godin R, Piquereau J, et al .Protective role of Parkin in skeletal muscle contractile and mitochondrial function. J Physiol,2018, 596:2565–2579.

[24] Leduc-Gaudet JP, Reynaud O, Hussain SN, etal. Parkin overexpression protects from ageing-related loss of muscle mass and strength. J Physiol ,2019,597:1975–1991.

[25] Sugiura A, McLelland GL, Fon EA,etal. A new pathway for mitochondrial quality control: Mitochondrial-derived vesicles. EMBO J ,2014, 33(19):2142–56.

[26] Marzetti E, Guerra F, Calvani R, et al.Circulating mitochondrial-derived vesicles, inflammatory biomarkers and amino acids in older adults with physical frailty and sarcopenia: A preliminary biosphere multimarker study using sequential and orthogonalized covariance selection – linear discriminant analysis. Front Cell Dev Biol ,2020,8:564417.

[27] Ganapathy A, Nieves JW .Nutrition and sarcopenia-what do we know? Nutrients,2020, 12.

[28] Christiansen AR, Lipshultz LI, Hotaling JM, etal.Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? Transl Androl Urol ,2020,9:S135–S148.

[29] Amador-Martínez I, Hernández-Cruz EY, Jiménez-Uribe AP,etal. Mitochondrial transplantation: is it a feasible therapy to prevent the cardiorenal side effects of cisplatin? Future Pharmacology,2021, 1:3–26.

[30] Zhang Z, Ma Z, Yan C, etal .Muscle-derived autologous mitochondrial transplantation: a novel strategy for treating cerebral ischemic injury. Behav Brain Res,2019, 356:322–331.

[31] Guariento A, Blitzer D, Doulamis I, et al .Preischemic autologous mitochondrial transplantation by intracoronary injection for myocardial protection. J Thorac Cardiovasc Surg,2020, 160:e15–e29.

[32] Jabbari H, Roushandeh AM, Rostami MK, et al. Mitochondrial transplantation ameliorates ischemia/reperfusion-induced kidney injury in rat. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2020, 1866:165809.

[33] Lin HC, Liu SY, Lai HS, et al. Isolated mitochondria infusion mitigates ischemia-reperfusion injury of the liver in rats. Shock,2013, 39:304–310.

[34] Lee AR, Woo JS, Lee SY, et al. Mitochondrial transplantation ameliorates the development and progression of osteoarthritis.Immune Net,2022, 22:e14.

[35] Javani G, Babri S, Farajdokht F, et al. Mitochondrial transplantation improves anxiety- and depression-like behaviors

in aged stress-exposed rats. Mech Ageing Dev,2022, 202:111632.

[36] Zhang Z, Wei D, Li Z, et al . Hippocampal mitochondrial transplantation alleviates age-associated cognitive decline via enhancing Wnt signaling and neurogenesis. Comput Intell Neurosci, 2022:9325302.

[37] Moradi Vastegani Sadegh,Nasrolahi Ava,Ghaderi Shahab et al. Mitochondrial Dysfunction and Parkinson's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Strategies.[J] .Neurochem Res, 2023, 48: 2285-2308.

[38] Khan Mohammad Moshahid,Paez Hector G,Pitzer Christopher R et al. The Therapeutic Potential of Mitochondria Transplantation Therapy in Neurodegenerative and Neurovascular Disorders.[J] .Curr Neuropharmacol, 2023, 21: 1100-1116.

[39] Orfany A, Arriola CG, Doulamis IP, et al. Mitochondrial transplantation ameliorates acute limb ischemia. J Vasc Surg ,2020,71:1014–1026.

[40] Tian Xiulin,Pan Mengxiong,Zhou Mengting et al. Mitochondria Transplantation from Stem Cell for Mitigating Sarcopenia.[J] Aging Dis, 2023, undefined: undefined.

[41] McCully JD, Levitsky S, Del Nido PJ. Mitochondrial transplantation for therapeutic use. Clin Transl Med,2016,5:16.

[42] Zhu Zhijie,Li Xin,Wang Xuankang et al. Photobiomodulation augments the effects of mitochondrial transplantation in the treatment of spinal cord injury in rats by facilitating mitochondrial transfer to neurons via Connexin 36[J] .Bioeng Transl Med, 2023, 8: e10473.

[43] Maeda H, Kami D, Maeda R, et al. TAT-dextran-mediated mitochondrial transfer enhances recovery from models of reperfusion injury in cultured cardiomyocytes[J]. J Cell Mol Med. 2020;24(9):5007–20.